

THROMBOZYTENADHÄSIVITÄTSMESSUNGEN IM
KINDESALTER

Marieluise Jurzik

1973

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Spiess

Thrombozytenadhäsivitätsmessungen im Kindesalter

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marieluise Jurzik

aus

Landshut

Jahr

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. J. Suschke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Spiess

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juli 1973



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhalt

	Seite
I. Einleitung	7
II. Aufgabenstellung	7
III. Material und Methoden	8
IV. Ergebnisse	10
V. Diskussion	24
VI. Zusammenfassung	29
VII. Literaturverzeichnis	30
Lebenslauf	37

I. Einleitung

Innerhalb der Hämostase gewinnt die Thrombozytenadhäsivität (TA) zunehmend an Bedeutung (10, 14, 16, 18, 32). Das liegt einmal an den methodischen Verbesserungen, die in den letzten Jahren erzielt wurden, zum anderen an dem Einfluß, der einer erhöhten TA auf die Hyperkoagulabilität im weitesten Sinne zuerkannt wird. Nachdem bislang die Probleme der TA vorwiegend beim erwachsenen Menschen diskutiert wurden, lag es nahe, mit einer Methodik, die reproduzierbare Ergebnisse liefert, die TA bei gesunden und kranken Kindern zu bestimmen.

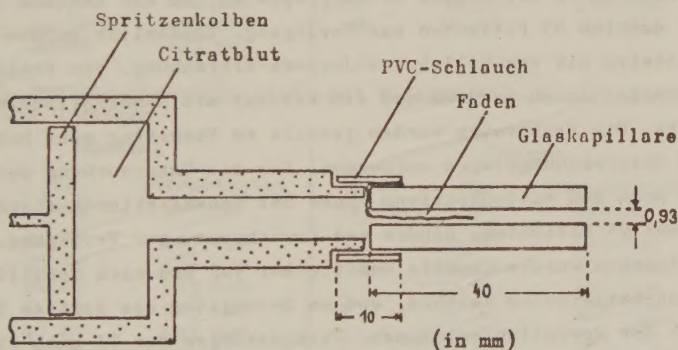
II. Aufgabenstellung

In den letzten Jahren ist die Thrombozytenadhäsivität (TA) bei Erwachsenen Gegenstand zahlreicher Arbeiten gewesen (Übersicht s. bei Breddin, 3). Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Normalwerte der TA bei gesunden Kindern aller Altersklassen zu ermitteln. Außerdem wurde die TA bei Kindern mit verschiedenen hämorrhagischen Diathesen und bei einer Patientin mit Homozystinurie bestimmt. Um mögliche Veränderungen der TA nach Operationen zu registrieren, wurden entsprechende Adhäsivitätsbestimmungen vor und nach Tonsillektomie durchgeführt. Gesondert wurde das Verhalten der TA nach Belastung mit Urokinase, Urokinase-aktiviertem Plasmin und Heparin bei gesunden Erwachsenen untersucht.

III. Material und Methoden

Die TA wurde mit der von Jacobi u. Mitarb. beschriebenen Methode bestimmt (18). Bei dieser in-vitro-Methode scheiden sich aus strömendem Citratblut an einem Nylonfaden Thromben ab, deren Proteinmenge als Maß für die Thrombozytenadhäsivität gilt. Im einzelnen wird wie folgt vorgegangen: In einer Glaskapillare befindet sich ein 2,6 cm langer Faden aus Poly- ϵ -Amino-Caprolactam, bestehend aus 144 Einzelfasern*. Die Glaskapillare ist über einen PVC-Schlauch mit dem ausflußseitigen Ende einer Kolbenspritze verbunden (Abb. 1). Der Kolbenvorschub erfolgt durch eine Infusionsmaschine mit definierter Geschwindigkeit (7,1 cm/sec). Die Laufzeit beträgt 30 Sekunden.

Abb. 1. Schematische Darstellung des Meßaufbaus.



Anschließend werden die am Faden anhaftenden Erythrozyten durch eine einminütige Inkubation in Aqua dest. hämolysiert. Das Thrombozytenprotein geht nach Einbringen des Fadens für 3 Minuten bei 60° C in 2,5 %ige NaOH in Lösung und kann dann mittels des Folinreagenz quantitativ bestimmt werden. Der methodische Fehler beträgt ca. $\pm 10\%$. Er setzt sich zusammen aus einer biologischen Variabilität und einem technischen Meßfehler. Die Normalwerte

* Faden Nr. 44 f 9 der Farbwerke Hoechst.

liegen beim Erwachsenen zwischen 40 und 60 μg abgeschiedenen Thrombozytenproteins (16). Für Vergleichs- und Kontrollzwecke wurde die relative TA errechnet nach der Formel

$$TA_{\text{rel}} = TA_{\text{gem}} \sqrt{\frac{n_0}{n}}$$

Dabei ist die TA_{gem} die gemessene Thrombozytenadhäsivität und n die Thrombozytenzahl/mm³ des Patienten; als Wert für n_0 muß die durchschnittliche Thrombozytenzahl $n_0 = 200\ 000$ gesetzt werden (18).

Bei der Aufstellung der Normalwerte wurden die Patienten in drei Altersgruppen unterteilt:

- Altersgruppe I: 14 bis 50 Tage
- Altersgruppe II: 1 bis 5 Jahre
- Altersgruppe III: 6 bis 18 Jahre

Es standen in der ersten Altersgruppe 23, in der zweiten 38, in der dritten 65 Patienten zur Verfügung. Zusätzlich wurden zwei Patienten mit von-Willebrand-Jürgens-Erkrankung, ein Patient mit Wiskott-Aldrich-Syndrom und ein Patient mit Homozystinurie untersucht. Die Blutproben wurden jeweils am Vormittag oder Nachmittag des Untersuchungstages entnommen. Für die Untersuchung der TA in der prä- und postoperativen Phase bei Tonsillektomie standen insgesamt 24 Patienten, Kinder und Erwachsene, zur Verfügung. Die Blutproben wurden jeweils unmittelbar vor und nach Tonsillektomie, in narkotisiertem Zustand, und am Nachmittag des dritten Tages nach der Operation entnommen. Veränderungen der TA nach Fibrinolyse und Heparinisierung wurden an drei gesunden Männern im Alter von 30 bis 36 Jahren untersucht. Es wurde jeweils die Thrombozytenzahl, die Thrombozytenadhäsivität und die subaquale Blutungszeit über 5 bis 7 Stunden nach Belastung mit 20 000 Ploug-Einheiten Urokinase/50 kg/KG, 15 caseinolytischen Einheiten Plasmin/kg/KG und 15 - 20 000 Einheiten Heparin bestimmt.

IV. Ergebnisse

In den folgenden drei Tabellen werden die Normalwerte der TA bei hämatologisch unauffälligen Kindern verschiedenen Alters angegeben.

Tab. 1. Thrombozytenadhäsivität bei Mädchen und Jungen im Alter von 14 bis 50 Tagen.

Mädchen			Jungen		
Alter in Tg.	TA (μ g)	Thrombozyten pro mm ³	Alter in Tg.	TA (μ g)	Thrombozyten pro mm ³
28	35,33	348 000	21	27,03	372 000
28	23,43	313 000	21	33,40	366 000
28	32,03	347 000	28	66,93	392 000
28	45,27	318 000	16	67,03	282 000
15	73,90	290 000	14	50,50	293 000
50	26,65	387 000	16	47,47	430 000
42	70,70	345 000	21	42,50	347 000
14	98,20	230 000	42	79,90	175 000
44	20,67	242 000	42	63,90	410 000
28	22,30	202 000	49	34,77	130 000
42	35,50	150 000	28	96,90	225 000
49	52,27	167 000			

Tab. 2. Thrombozytenadhäsivität bei Mädchen und Jungen im Alter von 1 bis 5 Jahren.

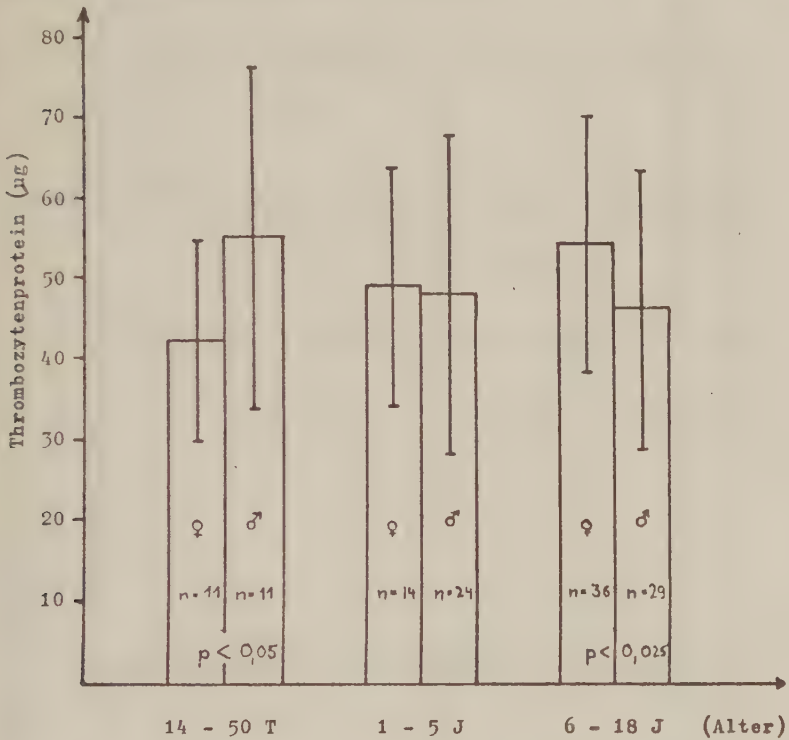
Mädchen			Jungen		
Alter in Jhr.	TA (μ g)	Thrombozyten pro mm ³	Alter in Jhr.	TA (μ g)	Thrombozyten pro mm ³
5	52,62	270 000	3	26,20	295 000
2 3/4	27,46	138 000	2	24,13	300 000
5	26,17	115 000	3	37,17	308 000
4	41,20	225 000	5	58,50	260 000
4	47,67	182 000	5	37,00	323 000
2	48,77	287 000	5	23,93	220 000
4	72,10	310 000	5	67,10	400 000
5	55,15	251 000	2 1/2	43,77	275 000
4	49,67	215 000	2	34,60	617 000
3	56,50	362 000	2	73,33	356 000
3	25,70	205 000	4	30,67	180 000
4	53,85	245 000	1 1/2	65,10	303 000
4	74,73	295 000	5	39,60	183 000
5	61,15	200 000	1 1/2	70,43	436 000
			5	33,33	220 000
			5	91,50	242 000
			2 1/2	23,33	192 000
			3	78,95	232 000
			2	52,35	258 000
			5	53,55	235 000
			5	29,70	258 000
			3 1/2	52,43	338 000
			4 1/2	64,33	261 000
			5	65,90	156 000

Tab. 3. Thrombozytenadhäsivität bei Mädchen und Jungen im Alter von 6 bis 18 Jahren.

Mädchen			Jungen		
Alter in Jhr.	TA (μ g)	Thrombozyten pro mm ³	Alter in Jhr.	TA (μ g)	Thrombozyten pro mm ³
7 1/2	35,93	290 000	14	52,30	363 000
12	34,77	239 000	8	35,30	203 000
7	56,25	263 000	6	77,15	249 000
11	43,70	225 000	13	66,60	205 000
15	51,09	204 000	13	58,67	312 000
11	86,63	234 000	13	47,15	356 000
13	46,85	228 000	7	53,00	204 000
14	44,83	357 000	13	30,35	335 000
10	66,15	343 000	6 1/2	59,95	222 000
10 1/2	35,30	331 000	6	38,87	359 000
7	45,35	195 000	12	38,83	225 000
5 1/2	53,10	275 000	10	71,97	205 000
7 1/2	40,67	237 000	14	42,30	214 000
10	51,50	205 000	15	33,55	412 000
11	42,33	258 000	7	36,30	157 000
12	53,07	218 000	11	51,83	160 000
11	40,37	255 000	7	67,80	465 000
8	47,27	255 000	12	58,60	410 000
8	58,80	200 000	7	43,47	200 000
12	78,05	263 000	7	107,55	255 000
12	82,35	340 000	8	55,60	268 000
6	39,60	300 000	10	43,77	175 000
8	56,10	265 000	9	52,93	215 000
10	67,30	215 000	7	28,77	278 000
12	17,38	268 000	10	27,30	245 000
7 1/2	37,97	200 000	7	27,47	227 000
7	62,33	445 000	13	67,27	232 000
6	75,53	325 000	6	20,60	323 000
8	41,80	238 000	8	53,30	220 000
7	35,57	365 000	18	19,43	241 000
12	45,80	132 000			
10	72,53	230 000			
10	53,25	285 000			
7 3/4	31,53	142 000			
8	94,00	266 000			
7	35,65	124 000			

Die Mittelwerte der drei Altersgruppen unterscheiden sich nicht in ihrer gemessenen TA (I: 50,1 ($\pm$ 23); II: 49 ($\pm$ 18,1); III: 50,8 ($\pm$ 18,1)). Vergleicht man die Mittelwerte getrennt nach dem Geschlecht (Abb. 2), so ergeben sich in den Altersgruppen I und III Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen, die statistisch gesichert sind. In der Altersgruppe I (14-50 Tage) haben Mädchen eine niedrigere TA als Jungen ($p < 0,05$), in der Altersgruppe III (6-18 Jahre) liegt die TA der Mädchen signifikant höher als die der Jungen ($p < 0,025$).

Abb. 2. Gemessene Thrombozytenadhäsivität bei Mädchen und Jungen aller drei Altersklassen: Mittelwerte, Standardabweichungen, Anzahl der Messungen = n, p-Wert des t-Testes.



Aus Abb. 2 geht hervor, daß die TA bei Mädchen in Abhängigkeit vom Alter ansteigt, während sie bei Jungen in allen drei Altersklassen nahezu gleich bleibt.

Abb. 3. Regressionsgerade: Gemessene Thrombozytenadhäsivität bei Mädchen als Funktion vom Alter, wobei $y = ax + b$ vorgegeben.

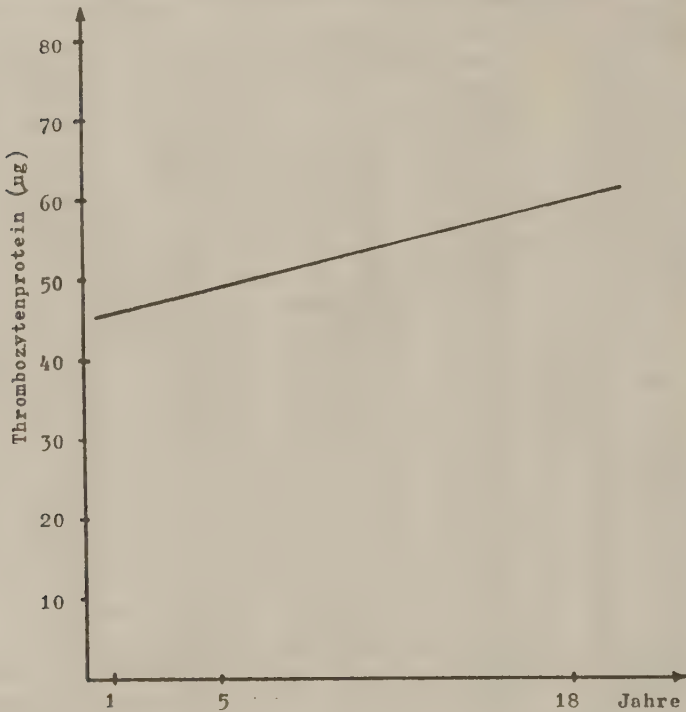


Abb. 3 zeigt, daß der Anstieg der TA bei Mädchen mit einem linearen Ansatz $y = ax + b$ ermittelt werden kann, da sich das aus Abb. 2 ergebende Histogramm in guter Näherung zur Geraden approximieren läßt. Die errechnete Steigung $y = 0,8x + 44,78$ trifft allerdings nur mit 90 %iger Wahrscheinlichkeit zu ($2\alpha = 0,1$).

Abb. 4a. Gesamtverteilung der gemessenen Thrombozytenadhäsivität. Summenhäufigkeiten der Klassengrenzen von $9,45 \mu\text{g}$ in einem log. Wahrscheinlichkeitsnetz.

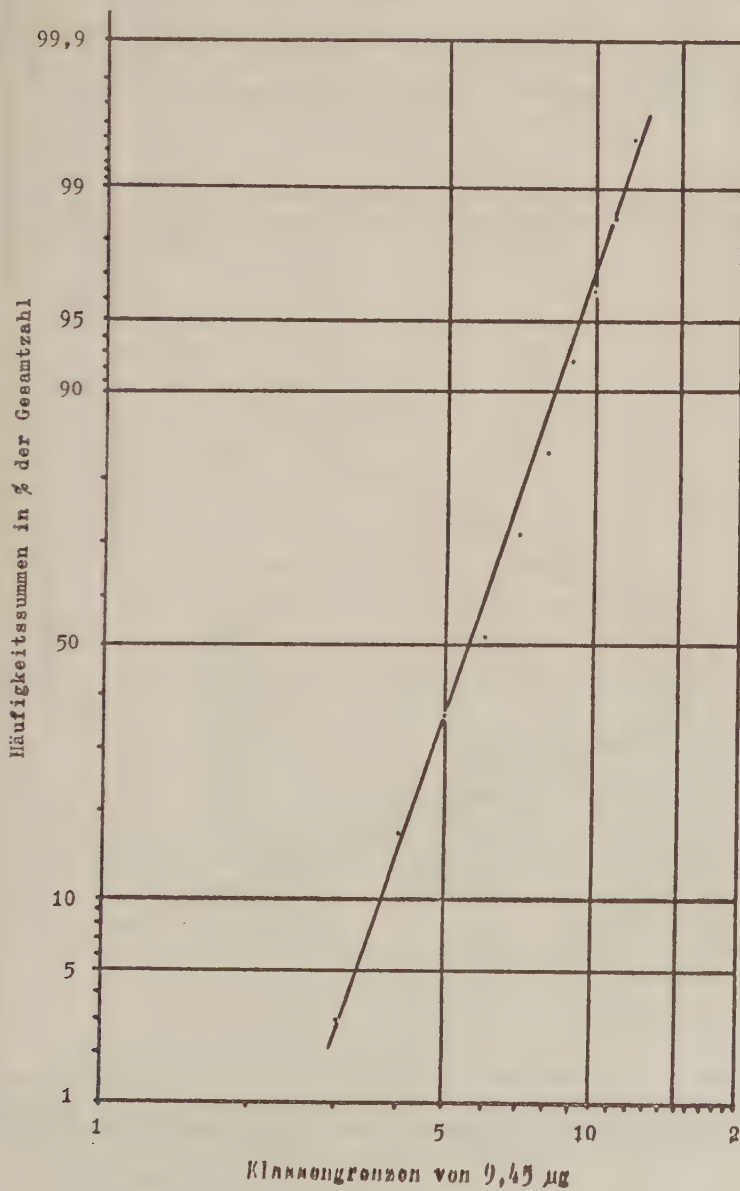
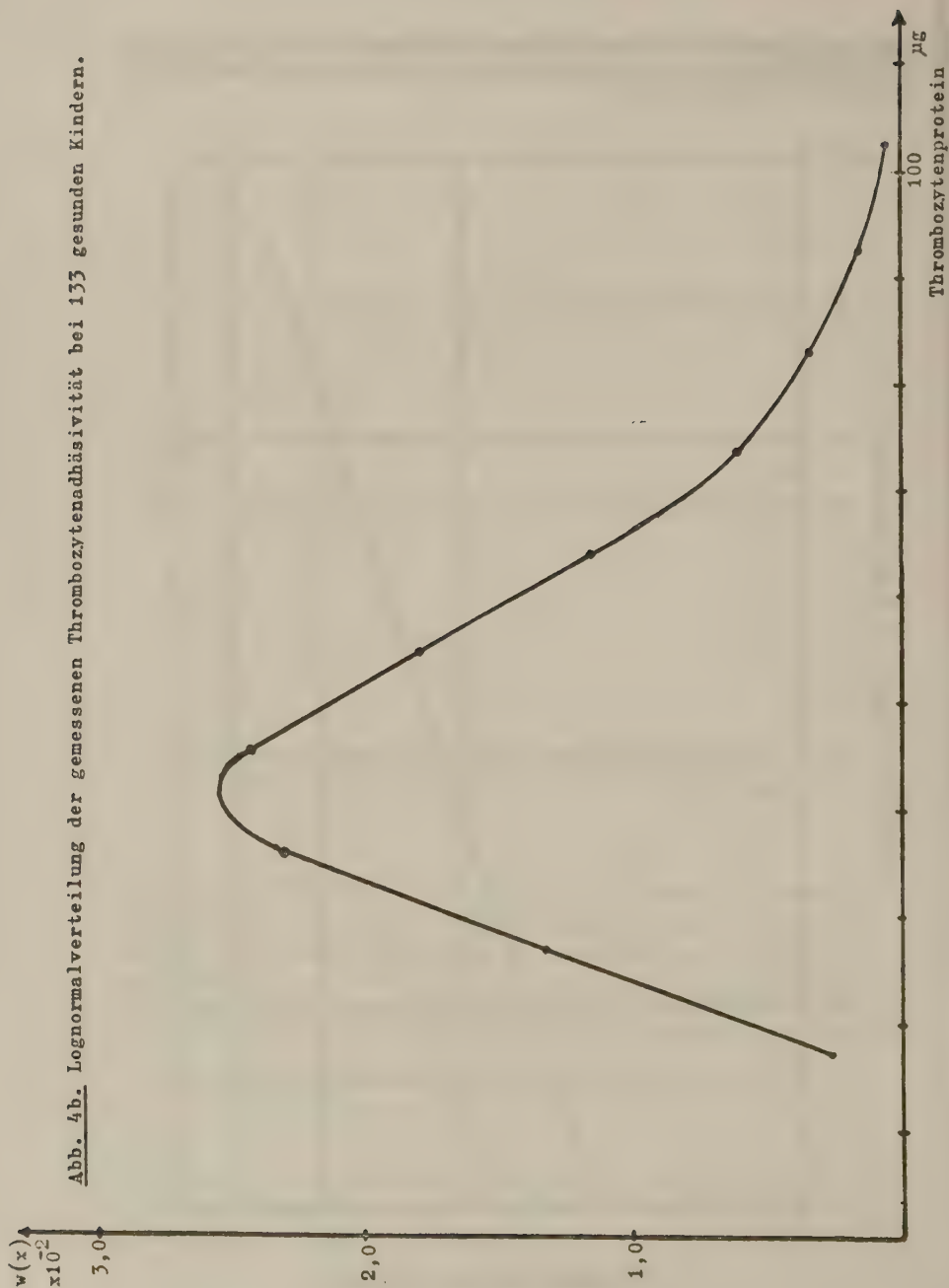
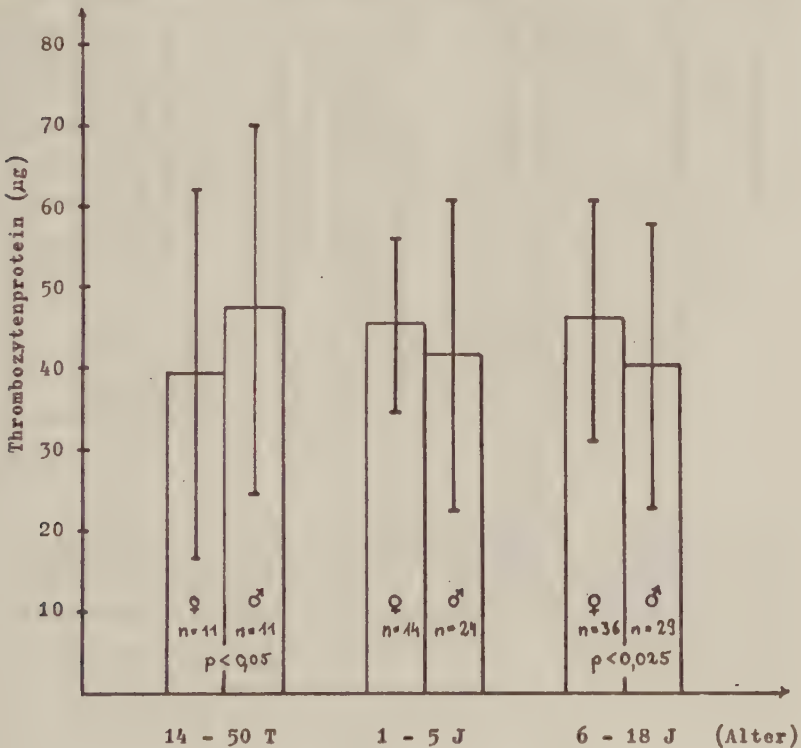


Abb. 4b. Lognormalverteilung der gemessenen Thrombozytenadhäsivität bei 133 gesunden Kindern.



Der Mittelwert der gesamten Messungen ($n = 133$) beträgt $50,2 \mu\text{g}$ ($\pm 18,9 \mu\text{g}$). Um festzustellen, welcher Art der Verteilung diese Werte unterliegen, wurden Klassengrenzen mit der halben Standardabweichung um den Mittelwert gruppiert. Die Punkte, die man nach der Summierung der Häufigkeiten in % erhält, ergeben nur in einem logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz eine Gerade (Abb. 4a), was einer Lognormalverteilung entspricht (Abb. 4b).

Abb. 5. Relative Thrombozytenadhäsivität bei Mädchen und Jungen aller drei Altersklassen: Mittelwerte, Standardabweichungen, Anzahl der Messungen = n , p -Wert des t -Testes.



Wie aus Abb. 5 hervorgeht, ändert sich bei der rel. TA das bekannte Ergebnis nicht. Sie stellt nur eine Ergänzung zur gemessenen TA dar und kann als Maß für die Klebrigkeit der Plättchen selbst genommen werden (14).

Abb. 6. Thrombozytenzahlen/mm³ bei Mädchen und Jungen aller drei Altersgruppen: Mittelwerte, Standardabweichungen, Anzahl der Messungen = n.

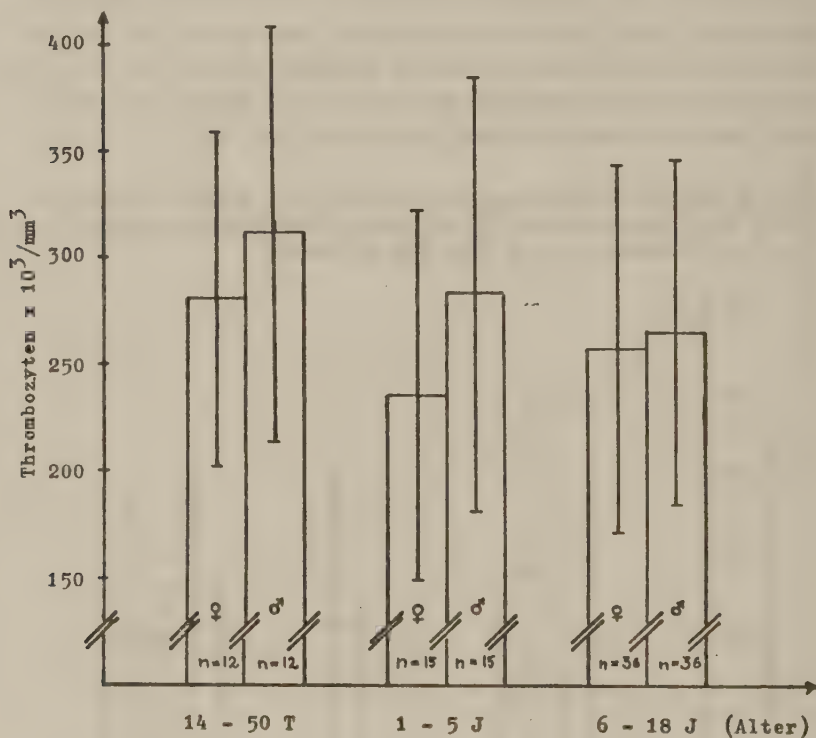


Abb. 6 zeigt, daß die Thrombozytenzahlen pro mm³ bei Jungen in allen drei Altersgruppen höher liegen als bei Mädchen. Sie fallen bei Jungen bis zum 18. Lebensjahr kontinuierlich ab. Dieser Abfall läßt sich statistisch gerade sichern ($p < 0,05$).

In der folgenden Tabelle sind die Werte der gemessenen TA vor und nach Tonsillektomie, sowie am dritten Tag nach der Operation aufgeführt.

Tab. 4. Thrombozytenadhäsivität vor und nach Tonsillektomie (TE).

vor TE		nach TE		3 Tage nach TE	
TA (μg)	Thrombozyten pro mm ³	TA (μg)	Thrombozyten pro mm ³	TA (μg)	Thrombozyten pro mm ³
46,75	260 000	59,40	285 000	56,35	226 000
68,25	282 000	65,30	311 000	46,00	310 000
37,50	251 000	34,05	315 000	40,04	260 000
79,25	204 000	72,00	210 000	48,50	260 000
111,50	202 000	50,80	203 000	53,00	211 000
40,60	234 000	56,03	297 000	48,60	292 000
38,65	96 000	49,25	133 000	31,30	140 000
38,50	238 000	57,10	287 000	51,45	204 000
55,45	198 000	57,30	260 000	47,40	320 000
40,33	210 000	62,85	260 000	72,85	270 000
58,70	100 000	64,77	149 000	60,05	125 000
37,77	200 000	44,00	209 000	64,15	253 000
48,80	200 000	70,00	284 000	66,20	193 000
42,93	246 000	48,30	271 000	65,55	215 000
45,55	303 000	36,43	375 000	36,17	250 000
38,40	293 000	76,25	290 000	61,75	242 000
94,95	178 000	64,40	204 000	30,05	255 000
116,35	245 000	55,50	267 000	62,20	204 000
28,66	344 000	42,18		63,80	202 000
22,13	385 000	56,80	394 000		
63,10	302 000	63,65	220 000		
47,10	307 000	27,85	270 000		
29,80	225 000	73,70	300 000		
52,30	236 000	61,90	240 000		

In den folgenden drei Abbildungen (Abb. 7 - 9) sind das Verhalten der gemessenen und der relativen TA, sowie das Verhalten der Thrombozytenzahlen vor und nach Tonsillektomie, sowie am dritten Tag nach der Operation dargestellt.

Abb. 7. Gemessene Thrombozytenadhäsivität vor und nach Tonsillektomie: Mittelwerte, Standardabweichungen, Anzahl der Messungen = n.

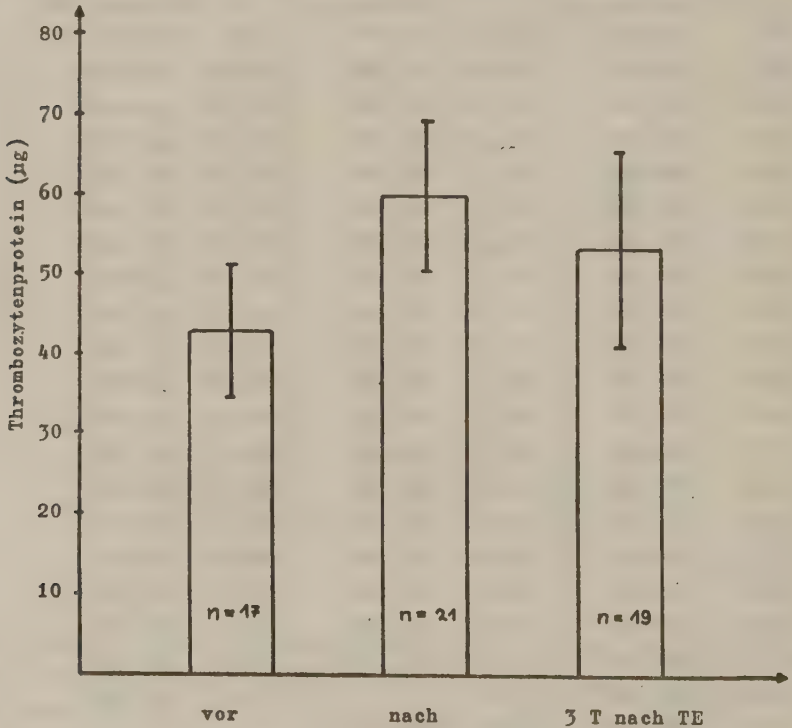
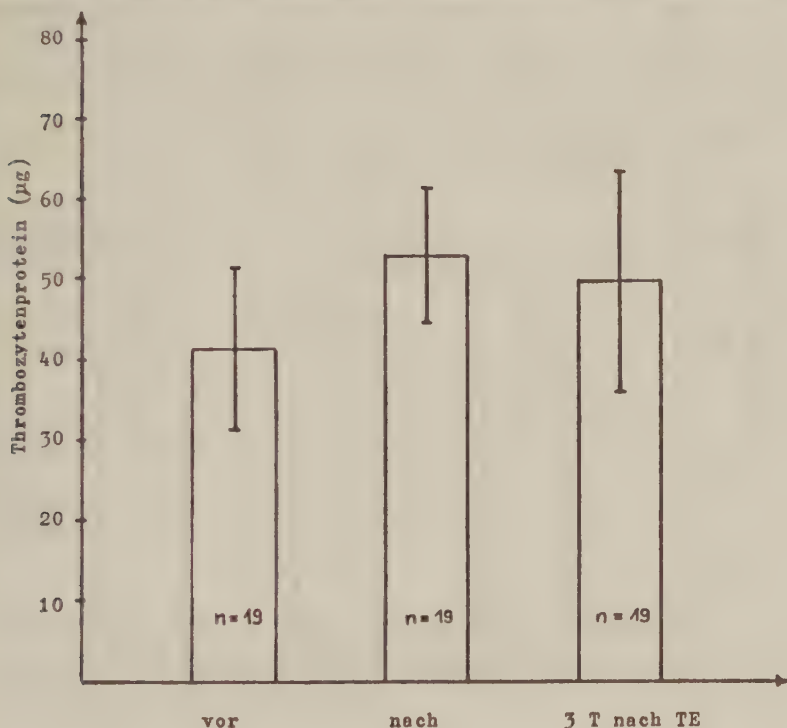


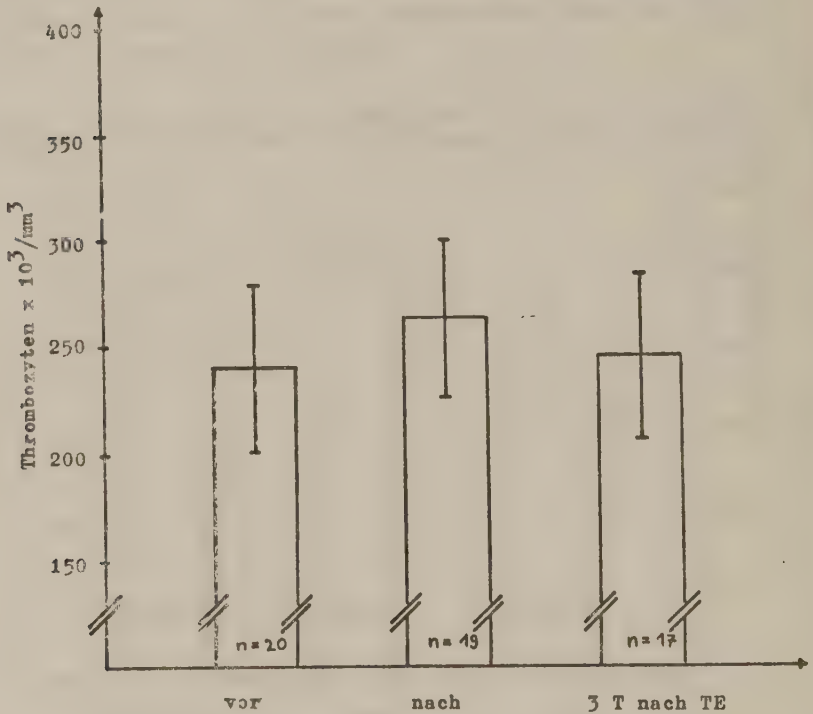
Abb. 7 läßt unmittelbar nach Tonsillektomie einen deutlichen Anstieg der TA erkennen, der sich statistisch gut sichern läßt ($p < 0,001$); am dritten Tag nach der Operation fallen die Werte wieder ab, liegen jedoch höher als vor Operationsbeginn. Auch hier ergibt sich eine statistische Signifikanz ($p < 0,005$). Die Mittelwerte der beiden postoperativen Messungen unterscheiden sich ebenfalls signifikant ($p < 0,05$).

Abb. 8. Relative Thrombozytenadhäsivität vor und nach Tonsillektomie: Mittelwerte, Standardabweichungen, Anzahl der Messungen = n.



Wie Abb. 8 zeigt, kommt es auch bei der relativen TA postoperativ zu einem deutlichen Anstieg der TA. Der Unterschied der Mittelwerte unmittelbar vor und nach der Operation ist mit $p < 0,001$ ebenso wie der Unterschied zwischen den Werten vor Tonsillektomie und am dritten postoperativen Tag mit $p < 0,025$ signifikant. Im Gegensatz zur gemessenen TA läßt sich hier jedoch eine Abnahme der TA vom ersten zum dritten postoperativen Tag statistisch nicht sichern. Da die Thrombozytenzahlen postoperativ ebenfalls ansteigen (Abb. 9), verläuft der Anstieg der relativen Adhäsivität entsprechend flacher.

Abb. 9. Thrombozytenzahl/mm³ vor und nach Tonsillektomie: Mittelwerte, Standardabweichungen, Anzahl der Messungen = n.



Im t-Test aller drei Meßtage läßt sich der postoperative Anstieg der TA erst nach Streichung der Ausreißerwerte, die außerhalb der 2 σ -Grenze liegen statistisch gut sichern. Bei der Thrombozytenzahl ändert sich dagegen die Signifikanz auch nicht, wenn man die Ausreißerwerte unberücksichtigt läßt.

In der folgenden Tabelle sind die Werte der TA und der Thrombozytenzahl bei verschiedenen hämorrhagischen Diathesen angegeben.

Tab. 5. Thrombozytenadhäsivität bei hämorrhagischen Diathesen.

Erkrankung	Alter in Jhr.	TA (μ g)	Thrombozyten pro mm^3
von-Willebrand- Jürgens-Erkrank.	7	38,03	268 000
von-Willebrand- Jürgens-Erkrank.	5	27,80	314 000
Wiskott- Aldrich-Syndrom	7	41,40	26 000
ungeklärte Thrombozytopenie	7	44,05	43 000

Bei einer achtjährigen Patientin mit Homozystinurie wurde eine Thrombozytenadhäsivität von 53,60 μ g und eine Thrombozytenzahl von 214 000/ mm^3 gemessen.

Bei Versuchen, die den Einfluß von Fibrinolytika und Heparin auf den Fettstoffwechsel aufzeigen sollten, wurde auch die TA mitbestimmt. In den folgenden Tabellen (Tab. 6 - 8) sind die Werte der TA nach therapeutischer Gabe von Fibrinolytika und Heparin aufgeführt.

Tab. 6. Thrombozytenadhäsivität nach Urokinase-Belastung (20 000 Ploug-Einheiten/ 50 kg/KG). in μg .

nücht.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.	5.Std.	6.Std.	7.Std. (nach Infusionsende)
33,00	32,05	32,43	24,10	38,75	35,95	42,55	15,50
34,73	34,70	29,65	134,90	23,30	26,70	52,87	36,20
29,13	31,95	27,45	37,73	44,00	26,30	20,20	

Tab. 7. Thrombozytenadhäsivität nach Belastung mit Urokinase-aktiviertem Plasmin (15 caseinolytische Einheiten/kg/KG). in μg .

nücht.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.	5.Std.	6.Std. (nach Infusionsende)
53,10	33,67	67,23	38,17	43,45	24,70	48,00
43,35	28,85	31,00	31,25	26,40	17,95	30,95
39,87	34,47	28,40	58,30	34,80	56,05	31,95

Tab. 8. Thrombozytenadhäsivität nach Heparin-Belastung (15 000 bis 20 000 Einheiten). in μg .

nücht.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.	5.Std.	6.Std. (nach Infusionsende)
34,00	24,00	23,00	35,00	21,00	22,00	14,00
62,00	59,00	17,00	26,00	24,00	19,00	18,00
65,00	30,00	24,00	18,00	21,00	13,00	15,00

Bei therapeutischen Gaben von Urokinase bzw. Plasmin änderten sich die TA und die Thrombozytenzahl im Verlauf des Versuchs nicht, dagegen war der Abfall der TA bei therapeutischer Heparinbelastung signifikant ($p < 0,001$). Die Thrombozytenzahl blieb unverändert. Die maximale Abnahme fand sich fünf Stunden nach Infusionsende und betrug über 50 %. Bei der subaqualen Blutungszeit wurde ein ähnliches Verhalten wie bei der TA beobachtet. Sie blieb unter Gabe von Urokinase und Plasmin unverändert, die Werte lagen stets zwischen 3 min und 4 min 30 sec, wogegen es unter der Verabreichung von Heparin zu einer Verlängerung auf Werte zwischen 7 min 30 sec und 8 min 40 sec kam.

V. Diskussion

Es gibt heute eine Reihe von Methoden zur Erfassung der TA. Bei den meisten Verfahren wird die Thrombozytenzahl im Plasma vor und nach einem mehr oder weniger definierten Kontakt mit gefäßfremden Oberflächen bestimmt; die Differenz wird als Zahl der adhäsiven Thrombozyten angegeben oder der Berechnung eines Adhäsivitätsindex zugrunde gelegt. Wright (38) läßt das Plasma in einer Glaskugel rotieren, Moolten und Vroman (25) zählen die Thrombozyten nach Passage eines Glaswollfilters, Hellem (11), O'Brien (27, 28, 29) und Salzmann (34) benutzen Glasperlen als Kontaktfläche. Marx und Derlath (23) zählen die Thrombozyten nach Passage einer standardisierten Glaskapillare, Breddin (3) ermittelt die Zahl der Thrombozyten im Nativblut und die an der Wand einer Zählkammer nach Kontakt mit unverdünntem Plasma anhaftenden Thrombozyten, um daraus den Adhäsivitätsindex zu berechnen. Einige dieser Methoden sind technisch so aufwendig, daß sie keinen Eingang in die Klinik gefunden haben. Den meisten Methoden haftet der Fehler an, daß die Thrombozyten während der Untersuchung ruhen oder mit undefinierter Geschwindigkeit strömen, und die Messungen nicht mit Blut, sondern mit plättchenreichem Plasma durchgeführt werden. Bei der von Jacobi u. Mitarb. (18) entwickelten Methode strömt das durch Citratbeigabe ungerinnbar gemachte Blut mit definierter Geschwindigkeit an einem Nylonfaden vorbei. Das dort abgeschiedene Thrombozytenprotein gilt als Maß der Adhäsivität.

Mit dieser Methode ergeben sich bei Kindern TA-Werte von $50,1 \mu\text{g}$ ($\pm 18,9 \mu\text{g}$). Sie unterscheiden sich damit nicht von Normalwerten bei Erwachsenen wie sie von Jacobi u. Mitarb. (16) angegeben werden. In dem Patientenkollektiv, das zur Bestimmung der Normalwerte bei Kindern herangezogen wurde, streuen die Meßwerte zwischen 20 und $110 \mu\text{g}$. Diese Schwankungen der TA in allen drei Altersgruppen kommen durch verschiedene exogene und endogene Faktoren zustande. Nach Jacobi (14) unterliegt die TA tageszeitlichen Schwankungen in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme. Er bestätigt damit die Ergebnisse von Matis u. Mitarb. (24) sowie Goldbeck u. Mitarb. (8), die eine 24-Stunden-Periodik der Plättchen hinsichtlich ihrer

Zahl und Retraktionsfähigkeit bewiesen. Von Salzmann (34) werden solche Korrelationen bestritten. Jacobi u. Mitarb. (15, 17) konnten eine Beeinflussung durch das Wettergeschehen feststellen; dabei beobachteten sie eine signifikante Erhöhung der TA beim Übergang von einer Hochdruckzone zu einer meridionalen Wetterlage des tropischen Typs. Als weitere Faktoren kommen Streß-Situationen in Frage. Breddin u. Mitarb. (4) fanden einen Anstieg der TA nach körperlicher Belastung in 70,8 % der untersuchten Fälle. Permanente Anstrengungen dagegen führen nach Pegrum u. Mitarb. (30) und Bennett u. Mitarb. (1) zu einer verminderten Adhäsivität. Eine durch psychischen Streß hervorgerufene Ausschüttung biogener Amine erhöht die Adhäsivität in vielen Fällen (16). Von den meisten Autoren wird eine Abhängigkeit der TA von der Erythrozytenzahl bzw. dem Hämatokrit (2, 11, 22, 36, 5) beschrieben, was im Widerspruch zur Auffassung Salzmanns u. Mitarb. (35) steht.

Bei Neugeborenen zeigt die TA nach Beutnagel u. Mitarb. (2) eine deutliche Erhöhung gegenüber dem Normalkollektiv, was auf dem signifikant erhöhten Hämatokrit, dem veränderten pH und pO_2 und der Steroidzufuhr mit der Muttermilch beruhen soll.

Zur Aufstellung der Normalwerte bei Kindern wurde mit den Untersuchungen ab dem 14. Lebenstag begonnen. Die beobachtete Zunahme der TA bei Mädchen in Abhängigkeit vom Alter kann durch die allmählich einsetzende Östrogenproduktion bedingt sein. Nach Beutnagel u. Mitarb. (2) geht der Anstieg der Östrogene, Gestagene und des Choriongonadotropins, wie er während der Schwangerschaft gefunden wird, mit einer Erhöhung der TA einher. Der Beginn der Ovarientätigkeit ist individuell sehr verschieden. Peter u. Mitarb. (31) konnten einige östrogene Hormone, vorwiegend Östradiol und Östron, bereits bei 50 % der 7 bis 8-jährigen Mädchen nachweisen. Die Zunahme der TA innerhalb der hier durchgeführten Untersuchungen bei Mädchen mit dem Alter kann also durchaus mit dem Produktionsbeginn östrogener Hormone zusammenhängen.

Es war zu erwarten, daß die TA auf Eingriffe in ein so hochempfindliches Gewebe wie es die Tonsillen darstellen, stark reagiert. Die postoperative Erhöhung der TA könnte dadurch zustande kommen, daß durch die Tonsillektomie thromboplastisches Material in die Blutbahn eingeschwemmt wird. Wright u. Mitarb. (40) erklären den postoperativen Anstieg der TA mit einer möglicherweise gesteigerten Freisetzung junger Thrombozyten, denen sie ein stärkeres adhäsives Verhalten zuschreiben als gealterten. Sie beobachteten einen Anstieg der TA allerdings erst am vierten Tag nach der Operation. Eine postoperative Steigerung konnte auch von Savitsky u. Mitarb. (36) gezeigt werden. Die Abnahme der Meßwerte bei den hier durchgeführten Untersuchungen am dritten Tag nach der Operation stimmt mit neueren Untersuchungen bei anderen chirurgischen Eingriffen überein, die einen allmählichen Rückgang der TA auf Normalwerte erkennen lassen (16). Warum es unmittelbar nach einer Operation zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl kommt, wie er auch von Fonio (7) beschrieben wurde, ist bislang ungeklärt. Die Schwankungen und Ausreißerwerte bei der gemessenen TA kommen möglicherweise durch Einflüsse zustande, die nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff stehen, z. B. Streßreaktionen.

Es wird angenommen, daß die postoperative Erhöhung der TA die Thrombosebereitschaft begünstigt. Von einigen Autoren (32, 26, 16) wird daher erwogen, ob nicht eine Senkung der TA in der postoperativen Phase die Rate der Thromboembolien verringern könnte. Als gesichert gilt die Hemmung der TA durch Acetylsalicylsäure (26, 27, 29) und Bencyclan (21). Nach Rosner (33) wird die erhöhte TA nach Infarkt durch Gabe von Dipyridamol beschleunigt normalisiert. Eine Senkung der TA wurde auch unter dem Einfluß von Kalium-Magnesium-Aspartat (32) nachgewiesen. Eine weitere Möglichkeit zur Normalisierung der TA bestünde auf indirektem Weg in der Verabreichung von Tranquilizern, die den Operations-Streß beeinflussen (16).

Eine Abnahme der TA nach Applikation von Fibrinolytika wurde von Cronberg (6) für Streptokinase bei Patienten mit Venenthrombose und für Urokinase bei in-vitro-Versuchen, sowie von Kowalski u. Mitarb. (20) für Streptokinase und Plasmin beschrieben. Diese Befunde konnten bei der Bestimmung der TA mit der Methode von Jacobi u. Mitarb. (18) nicht bestätigt werden: Die TA blieb bei den durchgeführten Versuchen vielmehr stets im Normbereich. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Borchgrevink (5) und Salzmann (34) konnte eine signifikante Senkung der TA durch Gabe von Heparin erreicht werden, wie sie auch von Glynn (9) beobachtet wurde. Nach Suschke u. Mitarb. (37) kann für die Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung die Bestimmung der TA von entscheidender Bedeutung für die richtige Therapie sein. Bleibt die TA im Normbereich, so können Fibrinolytika gegeben werden, während bei erhöhter TA Heparin indiziert ist. Eine Kontraindikation für Heparin stellt nach diesen Untersuchungen eine verminderte TA dar.

Die Angaben in der Literatur über die TA bei den verschiedenen hämorrhagischen Diathesen sind sehr unterschiedlich (Übersicht s. Hrodek, 13). Wright (39) und O'Brien (27) sahen keine von der Norm abweichenden TA-Werte bei der von-Willebrand-Jürgens-Erkrankung, Salzmann (34), Breddin (3), Borchgrevink (5) und Hellem (11) fanden dagegen niedrige TA-Werte bei diesem Leiden. Mit der Methode von Jacobi konnte innerhalb der durchgeführten Untersuchungen bei zwei Patienten mit von-Willebrand-Jürgens-Erkrankung keine vom Normalkollektiv abweichende TA festgestellt werden. Auch bei einem Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom und einem Patienten mit ungeklärter Thrombozytopenie war die gemessene TA normal. Hier wird die geringe Thrombozytenzahl durch die hohe Klebrigkeit des einzelnen Thrombozyten, ausgedrückt in der relativen TA, kompensiert, was sich klinisch in der meist geringen Blutungsbereitschaft ausdrückt.

Eine bei der Homozystinurie wegen ihres thromboembolischen Erscheinungsbildes mögliche Erhöhung der TA ließ sich bei zweimaliger Messung bei einer Patientin nicht beweisen. Eine TA-Erhöhung wurde von Rosner (33), der die modifizierte Methode nach Hellem (11) benutzte, beschrieben.

VI. Zusammenfassung

Bei insgesamt 133 gesunden Kindern zwischen 14 Tagen und 18 Jahren wurde die Thrombozytenadhäsivität (TA) mit der Methode von Jacobi u. Mitarb. (18) bestimmt. Die Normalwerte unterscheiden sich nicht von Erwachsenen-Werten. In Korrelation zum Lebensalter wurde bei Mädchen ein Anstieg der TA beobachtet, der möglicherweise im Zusammenhang mit der einsetzenden Östrogensekretion steht.- Ein signifikanter Anstieg der TA wurde nach Tonsillektomie beobachtet, was auf Streßfaktoren und Einschwemmung thromboplastischen Materials in die Blutbahn zurückgeführt wird. Bei den untersuchten Patienten mit verschiedener hämorrhagischer Diathese konnte keine Abweichung der TA vom Normalkollektiv nachgewiesen werden. Nach experimenteller Fibrinolyse in therapeutischen Dosen konnte keine Veränderung der TA registriert werden, nach therapeutischer Heparinisierung wurde ein signifikanter Abfall der TA gemessen.

VII. Literaturverzeichnis

- 1 Bennett, P. N.:
Effect of Physical Exercise on Platelet Adhesiveness.
Scand. J. Haemat. 9, 138-141 (1972).
- 2 Beutnagel, H., E. Jacobi, H. Poliwoda:
Untersuchungen zur Physiologie der Thrombozytenadhäsivität in
der Schwangerschaft und der Neugeborenenperiode.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12, 1215-1221 (1971).
- 3 Breddin, K.:
Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität.
Thromb. Diathes. haemorrh. 12, 269-281 (1963).
- 4 Breddin, K., W. Hach:
Agglutination und Adhäsivität der Thrombozyten nach körperlicher
Belastung.
Thromb. Diathes. haemorrh. 15, 109 (1966).
- 5 Borchgrevink, Chr. F.:
Platelet Adhesion in vivo in Patients with Bleeding Disorders.
Acta Med. Scand. 170, 231 (1961).
- 6 Cronberg, S.:
Effect of Fibrinolysis on Adhesion and Aggregation of Human
Platelets.
In: Thrombosis and Bleeding Disorders. Ed. by N. U. Bang
(Stuttgart, New York, London 1971).
- 7 Fonio, A.:
Über die dritte Phase der Blutgerinnung und über die Funktion
der Strukturelemente der Thrombozyten.
Ergebn. Inn. Med. Kinderhk. Neue Folge 4, 1 (1953).
- 8 Goldbeck, H., G. Herrnring, U. Richter:
Die 24-Stunden-Periodik der Thrombozyten.
Dtsch. med. Wschr. 75, 742 (1950).
- 9 Glynn, M. F., H. Z. Movat, E. A. Murphy, J. F. Mustard:
Study of platelet adhesiveness and aggregation, with latex
particles.
J. Lab. clin. Med. 65, 179 (1965).
- 10 Hagemann, G., H. Poliwoda:
Untersuchungen über die Frühphase der Thrombusbildung und die
Dynamik des elektronischen Potentials von Blutzellen.
In: Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und
Thrombozyten. Hrsg. von E. Deutsch. Stuttg.: Georg Thieme (1968).
- 11 Hellem, A.:
The adhesiveness of human platelets in vitro.
Acta med. scand. Suppl. 12 (1960).

- 12 Hellem, A., C. Brochgrevink, S. Bethamos:
The role of red cells in hemostasis. The relation between
hematocrit, bleeding time and platelet adhesiveness.
Brit. J. Haemat. 7, 42 (1961).
- 13 Hrodek, O.:
Blood Platelets in the Newborn.
Acta Univ. Carol. Med. XXII, 1966.
- 14 Jacobi, E.:
Eine in-vitro-Methode zur Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität.
Diss. Hannover 1970
- 15 Jacobi, E.:
The effect of Atmospherics (sferics) on Platelet Adhesiveness.
Vortrag auf dem III. Int. Congr. of Thrombosis and Hemostasis.
Washington, Aug. 1972
- 16 Jacobi, E., H. Beutnagel, H. Poliwoda:
Das Verhalten der Thrombozytenadhäsivität in der prae- und post-
operativen Phase bei Hysterektomie und ihre Beeinflussung durch
VK 744 und Adumbran.
Geburtsh. u. Frauenhk. (i. Druck).
- 17 Jacobi, E., G. Hagemann, W. Kuhnke:
Der Einfluß des Wettergeschehens auf die Thrombozytenadhäsivität
beim Menschen.
Dtsch. med. Wschr. (i. Druck).
- 18 Jacobi, E., G. Hagemann, H. Poliwoda:
Eine in-vitro-Methode zur Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität.
Thromb. Diathes. haemorrh. 26, 192-202 (1971).
- 19 Jacobi, E., G. Hagemann, H. Poliwoda:
Some Investigations into Clinical Pathophysiology of Platelet
Adhesiveness.
In: Metabolism and Membrane Permeability of Erythrocytes,
Thrombocytes and Leucocytes. Ed. by E. Deutsch. Stuttgart:
Georg Thieme 1972.
- 20 Kowalski, E., M. Kopeć, Z. Węgrzynowicz:
Influence of Fibrinogen Degradation Products (FDP) on Platelet
Aggregation, Adhesiveness and Viscous Metamorphosis.
Thromb. Diathes. haemorrh. 10, 406 (1963).
- 21 Martin, M., G. Schäfer, U. Martin:
Die Hemmung der Thrombozytenadhäsivität im Nativblut durch
Bencyclan.
Med. Welt 23, 1605 (1972).
- 22 Marx, R.:
Über den Einfluß der Erythrozyten auf die Thrombozytenadhäsivität.
Folia Haemat., Neue Folge 6, 337 (1961).

- 23 Marx, R., S. Derlath:
Über eine Methode zur vergleichend quantitativen Bestimmung
der Thrombozytenadhäsivität an blutfremden Oberflächen unter
gleichzeitiger Erfassung der relativen Blutviskosität.
Blut 3, 247 (1957).
- 24 Matis, P., R. Gross:
Über die tagesperiodischen Schwankungen der Thrombozyten und
ihren Einfluß auf die Retraktion des Blutkuchens.
Schweiz. med. Wschr. 81, 1043 (1951).
- 25 Moolten, S. E., L. Vroman:
The adhesiveness of blood platelets in thromboembolism and
hemorrhagic disorders. I. Measurement of platelet adhesiveness
by glasswool filter.
Amer. J. Clin. Path. 19, 701 (1949).
- 26 Morris, C. D. W., P. A. Heslop:
The Measurement of Irreversible Platelet Aggregation in Whole
Blood.
In: Metabolism and Membrane Permeability of Erythrocytes,
Thrombocytes and Leucocytes. Ed by E. Deutsch. Stuttgart:
Georg Thieme 1972.
- 27 O'Brien, J. R.:
The Adhesiveness of native Platelets and its Prevention.
Amer. J. Clin. Path. 14, 140 (1961).
- 28 O'Brien, J. R.:
Effect of Anti-Inflammatory Agents on Platelets.
Lancet I, 894-895 (1968).
- 29 O'Brien, J. R.:
Effect of Salicylates on Human Platelets.
Lancet I, 1431 (1968).
- 30 Pegrum, G. D., K. M. Harrison, S. Shaw, A. Haselton, S. Wolff:
Effect of prolonged Exercise of Platelet Adhesiveness.
Nature 213, 301-302 (1967).
- 31 Peter, R., K. Veselý:
Kindergynäkologie, Ed. Leipzig 1966, Leipzig
- 32 Poliwoda, H.:
Die klinische Bedeutung und die therapeutische Beeinflussbarkeit
der Thrombozytenadhäsivität.
Arzneimittelforschung, 22. Beiheft, Ed. Cantor 1972
- 33 Rosner, P.:
Adhésivité plaquettaire et thrombose.
Rev. méd. suisse romand. 88, 786-792 (1968).
- 34 Salzmann, E. W.:
Measurement of platelet Adhesiveness.
J. Lab. Clin. Med. 62, 724 (1963).

- 35 Salzmann, E. W., L. L. Neri:
Adhesiveness of Blood Platelets in Uremia.
Thromb. Diathes. haemorrh. 15, 84 (1966).
- 36 Savitsky, J. P., R. Werman:
Platelet adhesiveness and clot-retraction time.
Amer. J. Clin. Path. 22, 1175 (1954).
- 37 Suschke, J., D. Kunze, C. E. v. Pilar, M. L. Jurzik:
Veränderungen des Fettstoffwechsels und der Thrombozyten-
adhäsivität nach Fibrinolyse und Heparinisierung.
Schweiz. med. Wschr. (i. Druck).
- 38 Wright, H. P.:
The adhesiveness of blood platelets in normal subjects with
varying concentrations of anticoagulants.
J. Path. Bact. 53, 255 (1941).
- 39 Wright, H. P.:
The adhesiveness of blood platelets in hemophilia.
Lancet I, 306 (1946).
- 40 Wright, H. P., G. Scholar:
Changes in the adhesiveness of blood platelets following
parturition and surgical operations.
J. Path. Bact. 54, 461 (1942).

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. J. Suschke danke ich für die mir gestellte Aufgabe und die stete Unterstützung bei ihrer Durchführung. Herrn Dr. med. E. Jacobi bin ich für wertvolle wissenschaftliche Diskussionen zu Dank verpflichtet.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei der Friedrich-Ebert-Stiftung bedanken. Die Aufnahme in ihre ideelle und materielle Studienförderung stellt für mich eine bedeutende Ergänzung und wesentliche Erleichterung meines Studiums dar.

Lebenslauf

Am 10. Februar 1948 wurde ich als Tochter des Gerichtsassessors Walter Jurzik und seiner Frau Liselotte Jurzik in Landshut geboren. Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Landshut und in Schwabmünchen, anschließend das Neusprachliche Gymnasium der Englischen Fräulein in Augsburg. Dort legte ich im Juli 1967 die Reifeprüfung ab.

Mit dem Wintersemester 1967/68 begann ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München mein Studium. Im Oktober 1968 legte ich die naturwissenschaftliche, im April 1970 die ärztliche Vorprüfung ab. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 25. Juni 1973.

Im März 1972 begann ich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. J. Suschke an der Kinderpoliklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. H. Spiess) mit der Durchführung der vorliegenden Untersuchungen. Die mündliche Prüfung legte ich am 3. Juli 1973 ab.

Marieluise Jurzik

